



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w sprawie profilaktyki niedoboru żelaza oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza niską dawką żelaza hemowego u kobiet** – stan wiedzy na 2013 rok

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie profilaktyki niedoboru żelaza oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza niską dawką żelaza hemowego u kobiet - stan wiedzy na 2013 rok.

Zespół ekspertów w składzie:

- **prof. dr hab. Romuald Dębski**
– Warszawa
- **prof. dr hab. Iwona Hus**
– Lublin
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**
– Łódź
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań
- **dr Jacek Tomaszewski**
– Lublin

przeanalizował w dniu 30 listopada 2013 roku publikacje naukowe dotyczące profilaktyki niedoboru żelaza/niedokrwistości z niedoboru żelaza preparatami zawierającymi żelazo hemowe.

Niedobór żelaza (NŻ), którego skutkiem jest niedokrwistość z niedoboru żelaza (NzNŻ) jest najczęściej spotykanym deficytem pokarmowym u kobiet miesiączkujących, ciężarnych i w okresie laktacji. Konsekwencją niedostatecznej podaży żelaza jest obniżenie/wyczerpanie jego rezerwy ustrojowej prowadzące do NzNŻ, na którą cierpi od 8-10% do 30-40 % pacjentek spełniających kryteria miesiączek krwotocznych (utrata krwi miesiączkowej > 70 ml, czas trwania miesiączki >7 dni) lub stosujących wewnątrzmaciczny niehormonalny insert antykoncepcyjny [1, 2, 3].

Co druga ciężarna ma NŻ na tle zwiększonej hematopoezy oraz zapotrzebowania na ten pierwiastek ze strony rozwijającego się płodu i łożyska. W przebiegu ciąży zmniejsza się ustrojowa rezerwa żelaza (Fe) oraz zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości, zwłaszcza w II i III trymestrze jej trwania. U kobiet, w których diecie zawartość żelaza jest niska, ryzyko wystąpienia NzNŻ w przebiegu ciąży zwiększa się 4-krotnie [4].

Ryzyko wystąpienia NzNŻ jest najniższe w I trymestrze ciąży (1.8%) i wzrasta do 8.2% w II trymestrze oraz 27,4% pod koniec ciąży [3, 5, 6].

Wieloródki są grupą kobiet szczególnie narażoną na deficyt żelaza. Urodzenie dwójki lub trójki dzieci zwiększa ryzyko NzNŻ trzykrotnie, a większa liczba porodów, nawet czterokrotnie [7].

W przebiegu ciąży zwiększa się liczba erytrocytów i objętość osocza. Stężenie hemoglobiny oraz wartość hematokrytu zmniejsza się od 1 trymestru ciąży osiągając najniższe wartości na przełomie II i III trymestru, które utrzymują się do końca ciąży. Pod koniec ciąży diagnostyka różnicowa pomiędzy fizjologicznymi zmianami w zakresie morfologii krwi a NzNŻ jest trudna.

Wczesna ciąża jest najbardziej wiarygodnym okresem co do oceny/predykcji ryzyka anemii w II/III trymestrze ciąży. Niedokrwistość z niedoboru żelaza w I lub II trymestrze ciąży może prowadzić do porodu przedwczesnego lub zwiększać ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową. Ryzyko to zależy od wieku ciążowego w którym rozpoznano NzNŻ. Zagrożenie zwiększa się dwukrotnie u ciężarnych ze stężeniem hemoglobiny (Hgb) 9.0-9.9 g% w 12 tygodniu ciąży i trzykrotnie u kobiet, u których wartość ta jest niższa niż 9.0 g% [5, 6, 8, 9].

Zwiększenie ryzyka powikłań perinatologicznych na tle NZ/NzNŻ tłumaczone jest niedotlenieniem matki/ płodu, infekcją lub stresem oksydacyjnym komórek. Przewlekła hipoksja indukuje odpowiedź stresową ze strony jednostki maczyno-płodowej. W konsekwencji dochodzi do uwolnienia łżyskowego hormonu uwalniającego kortyzol (CRH) i zwiększenia biosyntezy kortyzolu przez nadnercza płodu, co jest bezpośrednią przyczyną aktywności skurczowej macicy. Stres oksydacyjny, niezrównoważony ochronnym działaniem endo/egzogennych substancji antyoksydacyjnych, uszkadza tkankę łżyska i stymuluje poród przedwczesny. NZ/NzNŻ osłabia funkcję układu odpornościowego w ciąży zwiększając ryzyko powikłań infekcyjnych w II/III trymestrze ciąży, a nadprodukcja cytokin, prostaglandyn oraz CRH aktywuje przedwczesną czynność porodową.[10]

Zgodnie z rekomendacjami Brytyjskiego Komitetu d.s. Standardów w Hematologii (*British Committee for Standards in Haematology*) pacjentki z wartościami Hgb <11.0g% (I trymestr), <10.5g% (II/III trymestr), <10g% (połóg/laktacja) lub poziomem ferrytyny < 30 µg/l wymagają suplementacji żelazem [11].

Profilaktyka niedoboru żelaza w ciąży budzi liczne kontrowersje. Przedmiotem gorącej dyskusji jest zalecenie obowiązkowej suplementacji Fe u ciężarnych w krajach, gdzie niedobór tego pierwiastka obserwuje się rzadko. Rekomendacje towarzystw naukowych większości krajów europejskich wskazują na potrzebę suplementacji żelazem u kobiet w okresie rozrodczym, u których rezerwa ustrojowa żelaza przed ciążą nie przekraczała 500 mg Fe. Ze względu na fakt, że w żadnym kraju nie prowadzi się rutynowego skryningu oceniającego wielkość ustrojowego magazynu żelaza (pomiar stężenia ferrytyny) przed lub we wczesnej ciąży, istnieje potrzeba zapewnienia odpowiedniej podaży tego pierwiastka w diecie ciężarnych. U ciężarnych nie stosujących profilaktycznie żelaza częściej obserwuje się skutki jego niedoboru: zwiększenie ryzyka urodzenia dziecka z masą urodzeniową poniżej 2500 g (o19%), NzNŻ lub NŻ w dniu porodu odpowiednio o 70% i 5% [12, 13].

W populacji kobiet duńskich aż 40 % badanych miało niską lub zbliżoną do zera rezerwę żelaza ustrojowego. Tylko u 14-20 % badanych zapasy żelaza przekraczały poziom 500 mg (ferrytyna > 70-80 mg/l), adekwatny do zwiększonego zapotrzebowania w okresie ciąży [14].

Co druga ciężarna około 18 tygodnia ciąży ma poziom ferrytyny < 30 mg/l, a tylko u 13.7 % kobiet w ciąży stężenie ferrytyny przekracza 70 mg/l [12].

Nie ma też wspólnego stanowiska, co do wysokości profilaktycznej dawki żelaza dla kobiet w okresie rozrodczym oraz ciężarnych i matek karmiących piersią. Zaleca się stosowanie najniższej efektywnej dawki Fe³⁺, której wielkość spełniałaby wymóg profilaktyki NZ/NzNŻ. Nadmierna suplementacja żelaza w diecie może

zmniejszać wchłanianie innych niezbędnych dla zdrowia mikroelementów takich jak cynk, miedź, chrom, molibden, mangan, magnez, i/lub zwiększać ryzyko toksycznego uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego przez wolne rodniki. Jony cynku i żelaza niehemowego są przenoszone do wnętrza enterocyta w tym samym mechanizmie absorpcji, który staje się niewydolny dla cynku po wysyceniu treści pokarmowej 25 mg Fe. Żelazo hemowe w diecie nie wpływa na absorpcję cynku z przewodu pokarmowego ze względu na odmienny mechanizm wchłaniania. Niedobór żelaza może odpowiadać za nadmierną absorpcję toksycznych metali takich jak ołów oraz kadm [12, 14, 15, 16].

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje suplementację żelazem u kobiet z NzNŻ stwierdzoną w okresie przed-koncepcyjnym, a następnie od 9 tygodnia do końca ciąży, u ciężarnych z ryzykiem wystąpienia NZ/NzNŻ (wegetarianki, pacjentki z zaburzeniami wchłaniania), u ciężarnych ze stężeniem Hgb < 11mg/dl oraz w okresie karmienia piersią (profilaktyka NZ/NzNŻ u noworodków/niemowląt). Zalecana dzienna podaż żelaza w diecie powinna wynosić 18 mg poza ciążą, 26-27 mg podczas ciąży oraz 20 mg w okresie laktacji. W przypadku ciężarnych z niedokrwistością dawkę Fe należy zwiększyć do 60-120mg/dobę [18].

Norweski Komitet ds Żywnienia zaleca, by w codziennej diecie miesięczkujących kobiet znajdowało się 12-18 mg żelaza. Tylko 15 % Norweżek spełnia ten wymóg. Rekomendowaną w Australii dobową dawką żelaza dla ciężarnej jest dawka 22-36 mg Fe [1, 19].

U 50 % ciężarnych nie stosujących profilaktycznie Fe dojdzie do istotnego zmniejszenia ustrojowego magazynu żelaza, a u 21% rozwinie się NzNŻ [12]. Pierwotnie w zapobieganiu NZ/NzNŻ stosowano wysokie dawki Fe³⁺ (100-200 mg/dobę) [12].

Hemminiki i Rimpela porównali efektywność selektywnej lub obowiązkowej suplementacji żelazem w okresie ciąży (100 mg/dobę) w grupie 2912 kobiet fińskich bez wykładników NzNŻ. Do grupy stosujących żelazo selektywnie kwalifikowano ciężarne z wartością hematokrytu (HCT) < 30 % oraz Hgb < 10 g%, stwierdzonych podczas 2 kolejnych wizyt po 33 tygodniu ciąży. Kobiętom w grupie suplementowanej żelazem obowiązkowo, podawano codziennie 100 mg Fe od 20 tygodnia ciąży. Obowiązkowa suplementacja żelazem pozwala utrzymać stałą wartość HCT, nie wpływała na masę urodzeniową noworodka oraz wydłużała czas trwania ciąży o 2 dni. U ciężarnych, niezależnie od zastosowanego schematu suplementacji żelazem wysoka wartość HCT ujemnie korelowała z masą urodzeniową dziecka i wagą łżyska.[20]

Wysokie stężenie Hgb (w I trymestrze ciąży (13,0 g % w 12 tygodniu; 12.6 g % w 18 tygodniu) zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową, ale nie zwiększa ryzyka porodu przedwczesnego [8].

Z drugiej strony nie wykazano, by wysokie stężenie Hgb niekorzystnie modyfikowało masę urodzeniową noworodka urodzonego o czasie. Odnotowano natomiast dwukrotny wzrost zagrożenia porodem przedwczesnym oraz urodzenia dziecka z niską masą ciała [9].

W badaniu Rhea Study przeprowadzonym w grupie 1279 ciężarnych stosujących w I oraz II trymestrze ciąży kwas foliowy, a od II trymestru żelazo, wykazano, że suplementacja wysoka dawką Fe (100 mg/dobę) w II trymestrze ciąży zwiększała ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową.[21]

Podobną zależność odnotowano w badaniu MOCEH (*Mothers and Children's Environmental Health*) [22].

Większość ciężarnych i karmiących piersią kobiet, stosujących preparaty żelaza (64.9%) przekracza rekomendowaną (45 mg) dobową podaż żelaza (ciężarne: ok. 58 mg/dzień, karmiące: ok. 57 mg/dzień). Z tej grupy, mniej niż 15% kobiet, w okresie rozrodczym życia, była uprzednio lub jest leczona z powodu NŻ/NzNŻ przez okres co najmniej 3 m-cy. Przeważający odsetek ciężarnych, które nigdy nie były leczone z powodu NŻ/NzNŻ i nie ma laboratoryjnych wykładników anemii, stosuje profilaktycznie zbyt wysokie dawki żelaza [22, 23].

Z drugiej strony u 99% kobiet nie stosujących preparatów żelaza w ciąży dobową podaż tego pierwiastka jest niewystarczająca i nie przekracza <24 mg [22].

Nadmierna odbudowa ustrojowej rezerwy żelaza zwiększa gęstość krwi pogarszając jej przepływ przez jednostkę maczyno-płodową lub wręcz prowadzi do intoksykacji organizmu jonami żelaza [22].

Wykazano, że podaż 66 mg Fe od 20 tygodnia ciąży chroni przed wystąpieniem NzNŻ aż 90% ciężarnych. Zbliżony efekt profilaktyczny zaobserwowano dla Fe w dawce dobowej 40 mg. Nie wykazano różnic w zapobieganiu NŻ/NzNŻ u ciężarnych, które otrzymały żelazo w dawkach 40mg/60mg/80 mg [12].

Codzienna suplementacja żelaza w dawce 18-20 mg wydaje się być nieefektywna w zapobieganiu NŻ. Dla tej dawki Fe ryzyko wystąpienie objawów klinicznych charakterystycznych dla niedoboru żelaza wynosi 50%, a NzNŻ 10%. Pomimo, że w grupie kobiet stosujących żelazo w dawce 20 mg/dobę częściej stwierdzano NŻ/NzNŻ, dawka ta zapobiegała wystąpieniu anemii w okresie potęgu. Nie odnotowano istotnego zwiększenia odsetka działań niepożądanych terapii niezależnie od zastosowanej dawki żelaza. Podaż żelaza w najwyższej dawce dobowej (80 mg) nie wpływała na dobrostan noworodka (masa ciała, długość, punktacja w skali Apgar). Stosowane przez matkę żelazo w dawce 20 mg całkowicie zaspokajało zapotrzebowanie noworodka na ten pierwiastek. U kobiet stosujących w ciąży 20 mg żelaza stężenie ferrytyny w okresie potęgu było niższe. Jednak tylko 6.7 % badanych z tej grupy miało zmniejszone ustrojowe zapasy żelaza. U żadnej z tych ciężarnych nie odnotowano NzNŻ w porównaniu do 16-17% NzNŻ u kobiet nie stosujących żelaza oraz 12% z anemią zdiagnozowaną w ciąży. Suplementacja żelaza w dawce 40 mg zapobiegała niedoborowi żelaza u 90 % ciężarnych, a u 95 % niedokrwistości z niedoboru żelaza w okresie ciąży i potęgu. Z tego powodu większość ekspertów rekomenduje podawanie ciężarnym 40 mg Fe od 18 tygodnia ciąży. Najniższą dawką stabilizującą ustrojowy magazyn żelaza jest jego podaż na poziomie 27 mg Fe [12].

Profilaktyczne podanie ciężarnym 20 mg żelaza od 20 tygodnia ciąży uzupełnia zapasy żelaza oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia NzNŻ. Wykazano efektywność kliniczną profilaktycznego podania 20 mg Fe od 20 tygodnia ciąży do czasu porodu w zapobieganiu NŻ/NzNŻ u ciężarnych i karmiących matek. W dniu porodu, u ciężarnych suplementowanych żelazem, NzNŻ obserwowano 4-krotnie rzadziej niż w grupie z *placebo*. Podobnie, rzadziej stwierdzano NŻ mierzony poziomem ferrytyny, zarówno w dobie porodu (35% vs 58%) jak i w 6 m-cu po porodzie (16% vs 29%). Odsetek ciężarnych z rozpoznaniem anemii z niedoboru żelaza po 6 miesiącach od urodzenia dziecka nie różnił się między badany-

mi grupami. Nie odnotowano różnic w profilu i nasileniu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem lub nie stosowaniem suplementacji żelazem. Niska dawka żelaza nie wpływała na dobrostan pourodzeniowy dziecka mierzony punktacją Apgar oraz obwód głowy, masę urodzeniową i długość ciała noworodka. Badanie to poddało w wątpliwość zasadność skriningu w kierunku NŻ/NzNŻ u kobiet w 28 tygodniu ciąży oraz potrzebę rutynowej suplementacji wysoką dawką żelaza. Niskodawkowana podaż żelaza jest dobrze tolerowana przez ciężarne i nie jest skojarzona z uciążliwymi działaniami niepożądanymi związanymi z profilaktyką NŻ/NzNŻ [19].

Żelazo hemowe

Żelazo jest kofaktorem wielu enzymów regulujących transport tlenu, oddychanie komórkowe, metabolizm lipidów, syntezę DNA oraz składnikiem strukturalnym białek hemowych. Żelazo reguluje funkcję układu odpornościowego (aktywacja limfocytów T, generowanie wolnych rodników) oraz nerwowego (uwrażliwia receptory dopaminergiczne, bierze udział w biosyntezie dopaminy, serotoniny, noradrenaliny). Wolne żelazo indukuje toksyczny dla komórek stres oksydacyjny. Nadmiar Fe może uszkadzać kwasy nukleinowe, odpowiadać za peroksydację lipidów, uszkadzać narządy wewnętrzne, a nawet prowadzić do zgonu. Pokarm zawiera jony żelaza o różnych stopniach utlenienia, głównie Fe³⁺, postać trudno rozpuszczalną w wodzie o niskiej biodostępności. Jediną wartościową dla ustroju formą tego pierwiastka jest żelazo dwuwartościowe. Dobowe spożycie żelaza wynosi 10-20 mg. Tylko ok. 10% dobowej puli Fe ulega absorpcji w jelitach. Żelazo hemowe stanowi znikomy odsetek całkowitej puli Fe dostarczanego w pożywieniu, ale jego biodostępność (30%) jest kilkakrotnie wyższa niż żelaza niehemowego (5%). Żelazo hemowe pochodzenia zwierzęcego (wątroba, podroby, wołowina, ryby) jest wchłaniane przez enterocyty w postaci niezmienionej, a proces ten nie zależy od spożywanej diety. Mała dostępność biologiczna żelaza niehemowego może być modyfikowana przez liczne substancje egzogenne/endogenne: ulega zwiększeniu pod wpływem kwasu askorbinowego lub zmniejszeniu po spożyciu pokarmu zawierającego węglany, szczawiany, fosforany, fitiny, garbniki oraz fosfoproteiny żółtka jaj. Pokarm może obniżać wchłanianie Fe³⁺ nawet o 40%. Z tego powodu żelazo niehemowe powinno być przyjmowane pomiędzy posiłkami. Kwasota soku żołądkowego modyfikuje wchłanianie Fe. Wysokie stężenie kwasu solnego zapobiega powstawaniu trudno wchłanianych kompleksów żelaza. W przypadku form żelaza trudno rozpuszczalnych w wodzie (fumarany lub siarczany żelaza) biodostępność tego pierwiastka u osób z niedokwasotą żołądka jest niska i trzeba ją zwiększyć dodatkowym kwasem askorbinowym. Wegetarianizm oraz spożywanie diety ubogociennej opartej na wysokoprzetworzonej żywności bogatej w konserwanty upośledza podaż żelaza [24, 25].

Wchłanianie żelaza zachodzi głównie w enterocytach jelita cienkiego, ale też w dwunastnicy i śladowo w żołądku, po zredukowaniu postaci trójwartościowej żelaza do kationu dwuwartościowego. Żelazo niehemowe redukowane jest przez enzym ferrireduktazę (Dcytb) a następnie przenoszone do wnętrza enterocyta przez białkowy transporter metali dwuwartościowych (DMT1). Żelazo hemowe jest absorbowane przez białko transportujące hem (HCP1). Metafoporfiryna jest degradowana przez

oksydazę hemową. Po związaniu przez ferrytynę, nadmiar pierwiastka przekazywany jest z wnętrza enterocyta do krwi. Jedna cząsteczka ferrytyny może związać ok. 4500 atomów Fe. Białko to ma podstawowe znaczenie dla ochrony ustroju przed toksycznym działaniem wolnego żelaza uwalnianego w reakcji katalizowanej przez oksygenazę hemową. Transport żelaza niehemowego podlega kontroli ferroportyny (FPN, IREG-1, MTP-1) oraz hefesty (oksydazy podobnej do ceruloplazminy), która utlenia Fe przed jego związaniem z transferyną (TF), białkiem transportowym krwi. Część żelaza hemowego może być przenoszona przez transportery hemu Bcrp oraz FLVCR. Czas życia dojrzałych enterocytów wynosi 2-5 dni, dlatego znaczna część pobranego żelaza nie jest transportowana dalej i jest bezpowrotnie tracona.

Istotną rolę w redystrybucji żelaza ustrojowego odgrywają makrofagi odzyskując ten pierwiastek ze zużytych erytrocytów. Po utlenieniu żelaza (ceruloplazmina), pierwiastek jest przekazywany do krążenia systemowego w formie kompleksu z transferyną. Uwalnianie żelaza z makrofagów kontrolowane jest przez ferroportynę oraz wątrobową hepcydynę, która moduluje aktywność ferroportyny w mechanizmie jej internalizacji/degradacji. Biosynteza hepcydyny jest regulowana spożyciem żelaza hemowego. Niedobór hepcydyny prowadzi do nadmiernego pobierania żelaza, a jej nadekspresja do niedokrwistości z niedoboru żelaza. Po związaniu ze swoistym receptorem dla transferyny zlokalizowanym w błonie komórki docelowej, kompleks transferyna-żelazo jest internalizowany, a po dysocjacji w endosomach, jony Fe są transportowane przez DMT-1 do cytozolu [25].

Czynnikiem determinującym wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego jest wielkość jego zapasów ustrojowych. W stanach niedoboru żelaza oraz nasilenia erytropoezy zwiększa się ekspresja receptorów dla Fe zlokalizowanych w błonach komórkowych enterocytów i odwrotnie, zwiększenie ilości żelaza zapasowego w organizmie ogranicza jego wchłanianie w jelicie [24, 27].

Z puli żelaza ustrojowego, około 75% zmagazynowane jest w hemoglobinie, mioglobinie, erytrocytach, transferynie i enzymach. Pozostałą część stanowi rezerwa zlokalizowana w wątrobie i śledzionie (ferrytyna, hemosyderyna). Całkowita zawartość żelaza w organizmie kobiety wynosi 2.3 g Fe (42 mg Fe/kg m.c.). Większość puli endogennej żelaza pochodzi ze zdegradowanych erytrocytów. Kobieta spożywa ok. 8.5-9.1 mg Fe/dobę przy rekomendowanym minimalnym zaporzebowaniu dziennym rzędu 12-18 mg. Prawie co druga kobieta (41%) stosuje preparaty wielowitaminowe zwiększające dobową podaż Fe o 14 mg.

Codziennie straty żelaza wynoszą około 1 mg, w tym 0.1 mg wydalane jest z moczem, 0.2 mg ze złuszczeniem naskórkiem i potem, 0.2 mg ze złuszczeniem nabłonkiem jelitowym oraz 0.5 mg w wyniku fizjologicznej utraty krwi w przewodzie pokarmowym. Do wyrównania dziennych strat Fe, ustrój musi zresorbować co najmniej 1-2 mg żelaza z przewodu pokarmowego. W okresie dojrzewania wchłanianie żelaza zwiększa się o kolejny 1 mg/dobę, u kobiet miesiączkujących o dodatkowe 0.8 mg, natomiast w II oraz III trymestrze ciąży aż o 2,7 do 6 mg. Donoszony noworodek matki z prawidłowym magazynem żelaza ustrojowego dysponuje zapasami tego pierwiastka na pierwsze 4-6 m-cy życia.[25-28]

Żelazo hemowe jest trzykrotnie lepiej przyswajalne przez organizm niż postać niehemowa. Biodostępność żelaza hemowego u nastolatka stosującego koncentrat hemoglobiny wieprzowej

była o 23,7% wyższa w porównaniu do odnotowanej w grupie młodych kobiet suplementowanych żelazem w postaci siarczynu. Zmniejszenie stężenia ferrytyny we krwi odnotowano u kobiet z grupy placebo oraz przyjmujących żelazo niehemowe [26].

Absorbpcja żelaza hemowego była u zdrowych kobiet 3-krotnie wyższa niż jego postaci niehemowej (siarczan żelaza + kwas askorbinowy). Podobnie w ciąży, forma hemowa żelaza była lepiej wchłaniana niż postać niehemowa (48 % vs 40%), jednak efekt ten nie był statystycznie istotny. Dobre wchłanianie formy niehemowej Fe³⁺ związane jest z fizjologicznym torem absorbpcji żelaza w III trymestrze ciąży. Efekt ten nie zależał od zawartości hepcydyny oraz wielkości ustrojowego depozytu żelaza [28].

Po 12 tygodniach spożywania pieczywa wzbogaconego żelazem (27 mg Fe hemowego + 8 mg Fe niehemowego/dobę) odnawia się ustrojowy rezerwuar żelaza, zwiększa się osoczowe stężenie ferrytyny oraz zawartość rozpuszczalnej frakcji receptora dla ferrytyny. Zbliżony efekt wykazano u kobiet suplementowanych 35 mg fumaranu żelaza, jednak tolerancja leczenia w tej grupie kobiet była gorsza, a działania niepożądane częściej obserwowane. Suplement diety zawierający żelazo hemowe oraz niehemowe w odpowiednich proporcjach, wpływa korzystnie na mechanizmy wchłaniania żelaza, przez co działa efektywniej, niż preparat zawierający identyczną zawartość Fe, ale w postaci żelaza niehemowego [12].

U miesiączkujących kobiet z niedoborem żelaza (ferrytyna <20 mg/l, Hgb > 12g%) stosujących przez 6 m-cy niskodawkowane preparaty żelaza odbudowa magazynu ustrojowego dla tego pierwiastka mierzona stężeniem ferrytyny w krwi była najwyższa w grupie stosującej Biofer (18 mg Fe), a następnie u pacjentek leczonych żelazem niehemowym z witaminą C (20 mg). W przypadku żelaza pozyskiwanego z ekstraktów ziółowych oraz drożdży (18 mg Fe) efekt ten był niezadawalający. W grupie kobiet suplementowanych żelazem hemowym, aż 64% deklaroowało stosowanie wkładki domacicznej [29].

Preparaty żelaza są zazwyczaj produktami wysokodawkowanymi zarejestrowanymi do zastosowań terapeutycznych. Podawanie wysokich dawek Fe może prowadzić do jego nietolerancji i/lub rezygnacji z terapii ze względu na profil działań niepożądanych, trudnych do zaakceptowania przez pacjentki wymagające leczenia długoterminowego (ból/dyskomfort w nadbrzuszu, zaparcia lub biegunki, nudności) [29].

Działania niepożądane obserwuje się zazwyczaj po spożyciu wysokich dawek Fe, rzędu 180-400 mg /dobę [12].

Żelazo hemowe jest bardzo dobrze tolerowane. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym oceniano częstość działań niepożądanych po trzymiesięcznej terapii 18 mg żelaza hemowego (Biofer/Hemoferr) lub 60 mg żelaza niehemowego (Ero-Fer).

U pacjentów leczonych żelazem hemowym odsetek badanych zgłaszających działania niepożądane był o 60% niższy w porównaniu do stosujących komparator. Wśród pacjentek leczonych żelazem niehemowym co czwarta badana skarżyła się na nudności, zaparcia, dyskomfort w jamie brzusznej lub biegunkę. Dolegliwości te były dwukrotnie rzadziej obserwowane po podaniu Bioferu (Fe 18 mg), przy wartościach hemoglobiny i ferrytyny porównywalnych do odnotowanych w grupie stosującej żelazo niehemowe w dawce 60 mg [27].

Suplementacja niską dawką żelaza hemowego (27 mg) od II trymestru ciąży utrzymuje pożądane stężenie Hgb pod koniec ciąży. U ciężarnych przyjmujących żelazo hemowe koncentracja ferrytyny była zbliżona do wartości odnotowanych w I trymestrze ciąży, podczas gdy w grupie przyjmującej żelazo niehemowe lub placebo była niższa od stwierdzonej na początku ciąży [30].

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w profilaktyce niedoboru żelaza/ niedokrwistości z niedoboru żelaza pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnej metody terapeutycznej. Skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji ciężarnych niskodawkowanymi preparatami żelaza hemowego potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej. Dobra tolerancja leczenia, możliwość zastosowania u kobiet w okresie rozrodczym ciężarnych i karmiących piersią, działania niepożądane o minimalnym wpływie na jakość życia, wysoki poziom akceptacji metody ze strony pacjentek, daje ginekologom/położnikom doskonałe narzędzie terapeutyczne w zapobieganiu NŻ/NzNŻ.

Piśmiennictwo

- Hoppe M, Brun B, Larsson MP et al. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. *Nutrition* 2013;29: 89-95
- Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutrition* 2001;4:537-547
- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for the mother and infants. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218S-1222S
- Perry GS, Yip R, Zyrkowski C. Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979-1993. *Sem Perinatol* 1995;19:211-221
- Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994;59:492S-501S
- Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL et al. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:985-988
- Looker AC, Dallmann PR, Carroll MD et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-976
- Scanlon KS, Yip R, Schieve LA et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risk for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-748
- Zhou LM, Yang WW, Hua JZ et al. Relation of hemoglobin measured at different times of pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1998;148:998-1006
- Allen LH. Biological mechanism that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001;131:581S-589S
- Pavord S, Myers B, Robinson S et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *BJH* 2012;156:588-600
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. Iron prophylaxis during pregnancy- How much iron is needed? A randomized dose response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238-247
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 12; CD004736, DOI: 10.1002/1451858.CD004736.pub4
- Milman N, Clausen J, Byg K-E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years. Influence of menstruation, method of contraception, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998;76:13-19
- Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986; 116: 927-935
- Solomons NW. Competitive Mineral-Mineral Interaction in the Intestine. [w] *Nutritional Bioavailability of Zinc*, red. Inglett G, ACS Symposium Series; American Chemical Societies, Washington DC; 1983
- Khadem N, Mohammadzadeh A, Farhat AS et al. Relationship between low birth weight neonate and maternal serum zinc concentration. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14: 14: 240-244
- Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witamin i mikroelementów podczas ciąży. *Ginekol Pol.* 2011;82:550-553
- Makrides M, Crowther CA, Gibson RA et al. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:145-153
- Hemminki R, Rimpela U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1991; 1:3-10
- Papadopoulou E, Stratakis N, Roumelliotaki T et al. The effect of high doses of folic acid and iron supplementation in early-to-mid pregnancy on prematurity and fetal growth retardation: the mother-child cohort study in Crete, Greece (Rhea Study). *Eur J Nutr* 2013; 52:327-336
- Hwang J-Y, Lee J-Y, Kim K-N et al. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: results from Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Nutrition Journal* 2013; 12:38; <http://www.nutrition.j.com/content/12/1/38>
- Steer P, Alam MA, Wadsworth J et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995;310:489-493
- Fidler MC, Davidsson L, Zeder Ch et al. Iron absorption from ferrous fumarate in adults women is influenced by ascorbic acid but not by Na2EDTA. *British Journal of Nutrition* 2003; 90: 1081-1085
- Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes and Nutrition* 2006; 1: 25-40
- Gonzales-Rosendo G, Polo J, Rodriguez-Jerez JJ et al. Bioavailability of a heme-iron concentrate product added to chocolate biscuit filling in adolescent girls living in a rural area of Mexico. *J Food Sci* 2010; 75: H73-H78, doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01523.x.
- Frykman E, Bystrom M, Jansson U et al. Side effects of iron supplementation in the study of blood donors. Superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med.* 1994; 123:561-564
- Young MF, Griffin I, Pressman E et al. Utilization of iron from animal-based iron source is greater than that of ferrous sulfate in pregnant and nonpregnant women. *J Nutr* 2010;140:2162-2166
- Borch-Iohnsen B, Meltzer HM, Stenberg V et al. Bioavailability of low doses iron supplements in menstruating women with low iron stores. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 29-34
- Eskaland B, Malterud K, Ulvik RJ et al.: Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose of iron supplementation with or without heme iron. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:822-828.

Zespół ekspertów dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Eksperti nie popierają i nie zalecają stosowania żadnych produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w niniejszej publikacji.

Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy wytycznych oświadczają, że współpracowali/nie współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych dotyczących problematyki gospodarki żelazem u ludzi.

- prof. dr hab Romuald Dębski
zgłoszono – Egis
- prof. dr hab. Iwona Hus
nie zgłoszono konfliktu interesów
- prof. dr hab. Jan Kotarski
nie zgłoszono konfliktu interesów
- prof. dr hab. Przemysław Oszukowski
nie zgłoszono konfliktu interesów
- prof. dr hab. Tomasz Paszkowski
nie zgłoszono konfliktu interesów
- prof. dr hab. Marek Spaczyński
nie zgłoszono konfliktu interesów
- dr n. med. Jacek Tomaszewski
nie zgłoszono konfliktu interesów